

# LA REVUE DE LITTÉRATURE

**G.R.** | **A.I.N.S.**

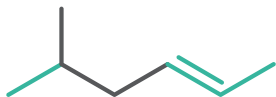
Groupe de réflexion sur les AINS

A photograph of a laboratory setup with a teal overlay. In the foreground, a glass beaker contains a pipette. In the background, a conical flask and another beaker are visible. Two white chemical structures are overlaid on the image: one at the top center and one at the bottom center. The top structure is a branched alkane, and the bottom structure is an alkene with a double bond.

**Au cours des derniers mois,  
les opinions se sont exprimées sur la base  
de données « prématurées » ou à disposition.**

**Par la suite de nombreuses études  
de la littérature ont porté sur le sujet.**

# PARMI LES AVIS EXPRIMÉS RETENONS :



Entre avril 2020 et ce jour, plusieurs études et recommandations par différentes autorités de santé dans le monde ont été publiées confirmant **l'absence de corrélation** entre la prise d'ibuprofène et l'aggravation de la COVID-19 chez les patients traités<sup>3</sup>.

Selon **l'Agence européenne de médicaments (EMA)**, il n'existe actuellement **aucune preuve scientifique** établissant un lien entre l'ibuprofène et l'aggravation de la COVID-19<sup>1</sup>.

Le **Comité d'évaluation de la Sécurité des Médicaments (PRAC) de l'EMA** a conclu au 1<sup>er</sup> octobre 2020 qu'il n'y a actuellement **aucune preuve scientifique** établissant un lien entre l'ibuprofène et l'aggravation de la COVID-19.

**L'Agence européenne de médicaments (EMA)**, recommande aux patients et professionnels de santé de prendre en compte toutes les options thérapeutiques disponibles pour le traitement contre la fièvre et/ou la douleur dans le cadre du traitement de la COVID-19, dont l'ibuprofène et les autres AINS.

La revue du rapport d'experts de **l'ANSM<sup>2</sup>** par le PRAC a mis en lumière les limites de la référence Le Bourgeois *et al.* (2016)<sup>3</sup> utilisée par ce même rapport. En effet, il s'agit ici d'un domaine différent à savoir les infections bactériennes et le risque d'empyème bactérien. En outre, l'État membre responsable de la procédure (le Danemark) a souligné que l'étude était de petite taille et qu'il y avait une possibilité de biais de rappel et de biais protopathique.

Au 18 Mars 2020, **l'Organisation mondiale de la santé (OMS)** ne **recommande pas le bannissement de l'ibuprofène**. Et recommande, sur leur rapport « Gestion Clinique de la COVID-19 » publié le 27 mai 2020, l'utilisation d'antipyrétiques (dont les AINS) pour traiter la fièvre et la douleur des patients présentant des symptômes légers au cours de la COVID-19<sup>4</sup>. Elle inclut, également l'ibuprofène dans sa liste de **médicaments essentiels** pour la prévention, le soulagement de la douleur et ou autre souffrance physique aiguë ou chroniques liés à la COVID-19.



© Photo by the-lore-com on Unsplash

# PARMI LES PRINCIPALES ÉTUDES QUI ONT PORTÉ SUR LE SUJET, RETENONS :

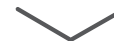


En juin 2020, publication d'un éditorial dans Drug Safety par le Pr. Moore *et al.* indiquant que :

« Dans l'utilisation aiguë de l'ibuprofène ou d'autres AINS pour le traitement symptomatique de la COVID-19, telle que découragée par les autorités françaises, **l'hypothèse d'un risque accru d'infection ne s'appliquerait pas : ces patients sont déjà infectés.** En effet, au début de la pandémie, il a été établi que le virus du SARS-CoV-2 doit se lier à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pour pouvoir infecter les cellules. L'hypothèse selon laquelle l'augmentation de l'expression de cette ACE2 liée à la prise d'ibuprofène ou d'autres médicaments et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) serait néfaste en cas de COVID-19 ne repose que sur une étude pharmacologique chez l'animal (rat diabétique). Ainsi, il n'existe actuellement **aucune preuve clinique ou pharmacologique** solide d'une interaction par l'ibuprofène qui pourrait entraîner un risque potentiel d'aggravation de la COVID-19<sup>5</sup> ».

Selon l'étude danoise, menée par le Pr. Kragholm *et al.* en date du 2 Mai 2020 « Lien entre l'exposition à l'ibuprofène et une infection grave par COVID-19 : une étude basée sur un registre national »<sup>6</sup>, incluant 9 236 patients dont 248 avec une prescription d'ibuprofène, il est montré :

- qu'**aucune conclusion** ne peut être tirée entre l'usage des AINS et la COVID-19.
- qu'il n'a **pas été constaté** que l'exposition à l'ibuprofène était associée à un sur-risque d'évènements graves liés à la COVID-19.



**TABLE 1** Absolute risks and average risk ratio of the 30-day composite and point for patients with ibuprofen prescription claims > 14 days vs. ≥ 14 days before COVID-19 diagnosis.

Ibuprofen group	Unadjusted absolute risk (95% CI)	Fully adjusted absolute risk (95% CI)
No ibuprofen prescription claim	<b>17,3%</b> (16.1-18.6)	<b>17,0%</b> (16.0-18.1)
Ibuprofen prescription claim	<b>16,0%</b> (11.8-20.5)	<b>16,3%</b> (12.1-20.6)

n = 9236 dont 248 avec une prescription d'ibuprofène.

Selon une étude danoise plus récente, menée par Lund *et al.*, publiée en Septembre 2020 « Effets indésirables et mortalité chez les utilisateurs d'AINS dont le test de dépistage du SARS-CoV-2 s'est révélé positif : une étude de cohorte nationale danoise. »<sup>7</sup>, ayant pour objectif principal d'étudier l'association des AINS et des événements indésirables, dont la mortalité au cours de l'infection par le SARS-CoV-2, sur 1 872 patients dont 264 avec une prescription d'ibuprofène :

- l'utilisation des AINS n'a pas été associée à une augmentation de la mortalité à 30 jours.
- l'utilisation d'AINS n'a pas été associée à un risque accru d'hospitalisation, d'admission aux soins intensifs, de ventilation mécanique ou de dialyse dans les analyses ajustées.

**TABLE 2** Association between current NSAIS use and 30-day mortality, hospitalization, ICU admission, mechanical ventilation, and renal replacement therapy in unmatched and propensity-score-matched cohorts.

Outcome	NSAID users		Non-users		Risk difference (95% CI)	p-Value	Risk ratio (95% CI)	p-Value
	Number of events /sample size	Risk (95% CI)	Number of events /sample size	Risk (95% CI)				
<b>Unmatched cohort</b>								
Death	14/248	<b>5.6%</b> (2.8, 8.5)	521/8,988	<b>5.8%</b> (5.3, 6.3)	<b>-0.2%</b> (-3.1, 2.8)	0,92	<b>0.97%</b> (0.58, 1.63)	0,92
Hospitalization*	56/228	<b>24.6%</b> (19.0, 30.2)	1,456/8,414	<b>17.3%</b> (16.5, 18.1)	<b>7.3%</b> (1.6, 12.9)	0,01	<b>1.42%</b> (1.13, 1.79)	< 0,01
ICU admission*	11/247	<b>4.5%</b> (1.9, 7.0)	279/8,956	<b>3.1%</b> (2.8, 3.5)	<b>1.3%</b> (-1.3, 3.9)	0,31	<b>1.43%</b> (0.79, 2.58)	0,23
Mechanical ventilation*	10/248	<b>4.0%</b> (1.6, 6.5)	225/8,970	<b>2.5%</b> (2.2, 2.8)	<b>1.5%</b> (-0.9, 4.0)	0,23	<b>1.61%</b> (0.86, 2.99)	0,13
Renal replacement therapy*	$n < 5/248$	**	**	**	<b>0.6%</b> (-0.8, 1.9)	0,42	<b>1.87%</b> (0.59, 5.94)	0,29
<b>Matched cohort</b>								
Death	14/224	<b>6.3%</b> (3.1, 9.4)	55/896	<b>6.1%</b> (4.4, 7.8)	<b>0.1%</b> (-3.5, 3.7)	0,95	<b>1.02%</b> (0.57, 1.82)	0,95
Hospitalization*	50/204	<b>24.5%</b> (18.6, 30.4)	175/826	<b>21.2%</b> (18.1, 24.3)	<b>3.3%</b> (-3.4, 10.0)	0,33	<b>1.16%</b> (0.87, 1.53)	0,31
ICU admission*	11/223	<b>4.9%</b> (2.1, 7.8)	42/889	<b>4.7%</b> (3.2, 6.2)	<b>0.2%</b> (-3.0, 3.4)	0,90	<b>1.04%</b> (0.54, 2.02)	0,90
Mechanical ventilation*	10/224	<b>4.5%</b> (1.8, 7.2)	35/891	<b>3.9%</b> (2.5, 5.3)	<b>-0.5%</b> (-2.5, 3.6)	0,73	<b>1.14%</b> (0.56, 2.30)	0,72
Renal replacement therapy*	$n < 5/224$	**	**	**	<b>-0.2%</b> (-2.0, 1.6)	0,81	<b>0.86%</b> (0.24, 3.09)	0,81

NSAID use was defined as having an NSAID prescription filled within 30 days prior to the date of cohort entry.

\*Patients with a secondary outcome occurring during the exclusion assessment window were excluded, resulting in exclusion of  $n = 594$  patients for hospitalization,  $n = 33$  for ICU admission,  $n = 18$  for mechanical ventilation, and  $n = 6$  for renal replacement therapy in unmatched cohorts, and  $n = 90$ ,  $n = 5$ ; and  $n < 5$ , respectively in matched cohorts.\*\*Censored to preserve anonymity for counts  $n < 5$ .

ICU, Intensive care unit. NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

Selon une étude de l'**Université de Oxford** et de la **Faculté d'Epidémiologie de la London School of Hygiene and Tropical Medicine**, réalisée sur les bases de dossiers médicaux de 2 études (7 360 patients atteints de la COVID-19) hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> mars et le 14 juin 2020, intitulée « Les adultes pour lesquels ont été prescrits des AINS présentent-ils un risque accru de décès au cours de la COVID-19 ? »<sup>8</sup> il est ressorti que :

- Comparé aux adultes pour lesquels les AINS n'ont pas été prescrits, il n'a **pas été démontré** un risque global accru de décès dû à la COVID-19 et ce, de façon constante dans toutes les analyses primaires, secondaires et de sensibilité.
- Une **diminution légère du risque de décès** au cours de la COVID-19 a été observée chez les utilisateurs actuels d'AINS atteints de la polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose. Ils en concluent que la COVID-19 de devrait pas influencer les décisions concernant l'utilisation des AINS.

De même, Gianfrancesco *et al.* (2020) concluent, dans une étude ayant pour objectif de décrire les caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de la COVID-19 et souffrant de maladies rhumatismales (600 patients)<sup>9</sup>, que :

« Ni l'exposition aux DMARD ni les AINS n'ont été associés à une augmentation du risque d'hospitalisation ».

Castro V. M. *et al.* ont trouvé que sur 7 360 patients positifs au SARS-CoV-2 par PCR dont 1 544 exposés à l'ibuprofène<sup>11</sup>:

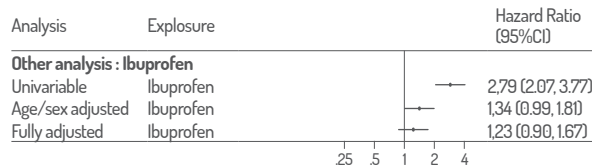
« La prise d'ibuprofène ou de naproxène, est plus souvent rapportée chez les 918 patients ne nécessitant pas d'hospitalisation, et chez ceux ne nécessitant pas de ventilation mécanique pendant l'hospitalisation ».

Imam Zaid, *et al.* (2020) à propos de l'évaluation des prédicteurs de mortalité chez les patients atteints de la COVID-19 (1 305 patients), soulignent que :

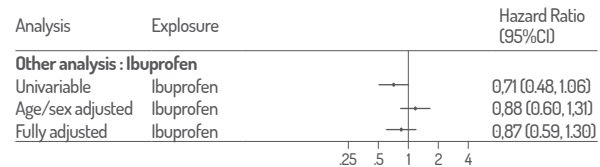
« l'utilisation des AINS et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) / antagonistes (ou inhibiteurs) des récepteurs de l'angiotensine II (ARAS) avant l'admission **n'est pas associée** à une insuffisance rénale ou à une mortalité accrue »<sup>10</sup>.

Medications				
NSAID use	0,55 (0,39-0,78)	0,001	0,84 (0,51-1,39)	0,492
ACE-I /ARB use	1,55 (1,15-2,10)	0,004	1,11 (0,69-1,79)	0,656

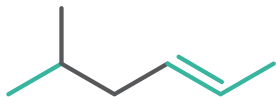
### ÉTUDE 1 Population générale (535 519 utilisateurs d'AINS)



### ÉTUDE 2 Sous-population souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose (175 613 utilisateurs d'AINS)



# L'ENSEMBLE DE CES DIFFÉRENTES ÉTUDES SOUTIENNENT ET CONFORTENT LES OPINIONS DES AUTORITÉS AU PRINTEMPS 2020 :



Le 19 mars 2020, la **Food & Drug Administration (FDA)** aux États-Unis a déclaré :

« À l'heure actuelle, la FDA n'a **pas connaissance de preuves scientifiques** établissant un lien entre l'utilisation des AINS, comme l'ibuprofène, et l'aggravation des symptômes de la COVID-19 »<sup>12</sup>.

Les **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** ont déclaré, le 30 mars 2020 :

« Les CDC n'ont actuellement **pas connaissance de preuves scientifiques** établissant un lien entre les AINS (par exemple, l'ibuprofène, le naproxène) et l'aggravation de la COVID 19 »<sup>13</sup>.

Au Royaume-Uni, la **commission sur les médicaments à usage humain (CHM)** a publié le 14 avril 2020 un avis co-signé par l'Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé (MHRA), le Service National de Santé (NHS) et l'Institut national pour la santé et l'excellence des soins (NICE).

Cet avis mentionne qu'« il n'y a actuellement **pas suffisamment de preuves** pour établir un lien entre l'utilisation de l'ibuprofène, ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et le risque d'infection ou l'aggravation de la COVID-19 »<sup>14</sup>.

Selon la déclaration officielle de la section de pharmacologie clinique de la société italienne de pharmacologie, en avril 2020, sur les AINS et le risque accru de complications lors d'infections,

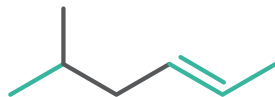
« aujourd'hui, il n'y a **pas de preuves claires** qui soutiennent l'aggravation des conditions cliniques chez les patients atteints de COVID-19 traités avec des AINS. Aucune autorité réglementaire, à l'exception de l'autorité française, qui invite à privilégier l'utilisation du paracétamol, n'a contre-indiqué l'utilisation de l'ibuprofène ou d'autres AINS pour le traitement des symptômes de la grippe »<sup>15</sup>.



© Photo by annie-spratt on Unsplash

# En conclusion,

il n'existe actuellement aucune preuve scientifique établissant un lien entre l'ibuprofène et l'aggravation de l'infection due au SARS-CoV-2. C'est pourquoi, en ligne avec les recommandations de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nous pensons qu'il n'y a pas lieu de contre-indiquer l'ibuprofène et les autres AINS au sein des options thérapeutiques disponibles - en respectant les précautions d'usage qui ont prévalu jusque là - en cas de fièvre et/ou douleur.



**1.** Euro European Medicines Agency (EMA). 2020, March 18. EMA gives advice on the use of non steroidal anti-inflammatory for COVID-19. EMA Sciences Medicines Health, 1-2. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatory-covid-19> [Retrieved 2020, February 01]. **2.** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) - Rapport d'expertise : infection RAPPORT D'EXPERTISE INFECTIONS BACTERIENNES GRAVES (de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL) rapportées avec l'IBUPROFENE ou le KETOPROFENE. [https://www.ansm.sante.fr/content/download/159487/2090277/version/1/file/Rapport\\_PV\\_AINS-Tours\\_Marseille\\_+2019.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/159487/2090277/version/1/file/Rapport_PV_AINS-Tours_Marseille_+2019.pdf). [Retrieved 2020, February 01]. **3.** Le Bourgeois M, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug without antibiotics for acute viral infection increases the empyema risk in children: a matched case-control study. *J Pediatr.* 2016;175:47-53.e3. **4.** Organisation Mondiale de la Santé (OMS). 2020, Mai 27. Clinical management of COVID-19: Interim guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> [Retrieved 2020, February 01]. **5.** Moore N, *et al.* Does Ibuprofen Worsen COVID-19? *Drug Saf.* 2020;43:611-614. **6.** Kragholm K, *et al.* Association between ibuprofen exposure and severe COVID-19 infection: A nationwide register-based cohort study. *Clin Transl Sci.* 2020;13:1103-1107. **7.** Lund LC, *et al.* Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2020;8:17:e1003308. **8.** Wong AY, *et al.* OpenSAFELY: Do adults prescribed Non-steroidal anti-inflammatory drugs have an increased risk of death from COVID-19? medRxiv. 2020.08.12.20171405. Accepted in *Ann Rheum Dis.* [Consulted 2020, February 01]. **9.** Gianfrancesco M, *et al.* Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:859-866. **10.** Imam Z, *et al.* Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Inter Med.* 2020;288:469-476. **11.** Castro VM, *et al.* Identifying common pharmacotherapies associated with reduced COVID-19 morbidity using electronic health records. medRxiv. 2020.04.11.20061994. [Consulted 2020, February 01]. **12.** Food and Drug Administration. (2020, March 19). FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19> [Retrieved 2020, February 01]. **13.** Center for Disease Control and Prevention (CDC). 2020, March 30. Drugs and Investigational Therapies: Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) worsen the course of disease for people with COVID-19? CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html> [Retrieved 2020, February 01]. **14.** Government response and official statement on Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the increased risk of complications for people with COVID-19. [Retrieved 2020, February 01]. **15.** Capuano A, *et al.* Official Statement of the section of Clinical Pharmacology of Italian Society of Pharmacology on Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the increased risk of complications during infections with commentary. *Pharmadvances.* Vol.2 (No.1) 2020 April, 6-10.